






DICLOFENAC SODIUM-CONTAINING OILY PLASTER PREPARATION FOR EXTERNAL USE**Publication number:** JP11035458 (A)**Publication date:** 1999-02-09**Inventor(s):** KAWACHI TOSHIKUNI; YAMAJI MASAHIRO**Applicant(s):** TEIKOKU SEIYAKU KK**Classification:****- international:** A61K9/70; A61K31/19; A61K31/196; A61K47/12; A61P25/04; A61P29/00; A61K9/70; A61K31/185; A61K47/12; A61P25/00; A61P29/00; (IPC1-7): A61K31/19; A61K9/70; A61K31/19; A61K47/12**- European:** A61K9/70E; A61K31/196; A61K47/12**Application number:** JP19970193759 19970718**Priority number(s):** JP19970193759 19970718**Also published as:** JP4181232 (B2) WO9903461 (A1) US6262121 (B1) HK1020675 (A1) ES2167910 (T3)

more >>

Abstract of JP 11035458 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject plaster preparation capable of efficiently percutaneously absorbing diclofenac sodium and free from problem of irritation to skin by formulating diclofenac sodium with a specific fatty acid. **SOLUTION:** This oily plaster preparation for external use is obtained by formulating a tacky base for preparation with a 10-18C fatty acid which is liquid at ordinary temperature and isostearic acid. Caprylic acid, oleic acid, linoleic acid or linolenic acid is preferable as the fatty acid. A composition comprising 30-50 wt.% styrene-isoprene-styrene block polymer, 25-50 wt.% tackiness-providing resin and 0.1-2 wt.% antioxidant is preferable as the tacky base. The formulation ratio of diclofenac sodium is preferably 0.5-6 wt.% and formulation ratio of a mixture of isostearic acid with the fatty acid is preferably 2-15 wt.% and mix ratio of isostearic acid to the fatty acid is preferably (8:2) to (4:6).

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35458

(43) 公開日 平成11年(1999) 2 月 9 日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/19

9/70

47/12

識別記号

A A H

A B E

3 4 1

F I

A 6 1 K 31/19

9/70

47/12

A A H

A B E

3 4 1

E

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平9-193759

(22) 出願日

平成 9 年 (1997) 7 月 18 日

(71) 出願人 000213958

帝國製薬株式会社

香川県大川郡大内町三本松567番地

(72) 発明者 川地 敏邦

香川県大川郡大内町三殿136-104

(72) 発明者 山地 正博

香川県大川郡大内町三本松1608-1 コー

ポ前山506号

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外 2 名)

(54) 【発明の名称】 ジクロフェナクナトリウム含有油性外用貼付製剤

(57) 【要約】

【課題】 ジクロフェナクナトリウムを効率よく経皮吸収させ、かつ皮膚刺激性の少ない外用貼付剤。

【解決手段】 ジクロフェナクナトリウム、イソステアリン酸および炭素数 10～18 の常温で液状の脂肪酸を粘着基剤に配合してなるジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジクロフェナクナトリウム、イソステアリン酸および炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸を粘着基剤に配合してなるジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤。

【請求項2】 脂肪酸がカプリン酸、オレイン酸、リノール酸またはリノレン酸である請求項1のジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤。

【請求項3】 粘着基剤の構成が、スチレンーイソプレネースチレンブロック重合体の配合量が30～50重量%、粘着付与樹脂の配合量が25～50重量%、酸化防止剤の配合量が0.1～2重量%である請求項1記載のジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤。

【請求項4】 脂肪酸がオレイン酸またはリノレン酸であり、粘着基剤の構成がスチレンーイソプレネースチレンブロック重合体の配合量が35～45重量%、粘着付与樹脂の配合量が35～40重量%、酸化防止剤の配合量が0.1～2重量%から構成される請求項1記載のジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、ジクロフェナクナトリウムの放出性を低下させることなく、皮膚に対する刺激性を低減させた該薬物含有油性外用貼付製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ジクロフェナクナトリウムは非ステロイド系解熱鎮痛消炎剤として全身作用を目的とし、錠剤、カプセル剤、座剤として市販されている。しかし、経口投与の場合、胃部不快感などの消化器系に対する副作用があり、これらの副作用軽減のために経皮吸収型製剤の開発が検討されている。ジクロフェナクナトリウムは、水や油性基剤に難溶性であり、外用製剤中に配合する場合、混合分散の形がとられてきた。しかし、混合分散状態では経皮吸収性に劣り、何らかの添加剤の配合により、外用剤中に溶解状態での配合を行う工夫がなされてきた。従来、ジクロフェナクナトリウムを外用製剤化（経皮投与）しようとする試みとしては、ジクロフェナクナトリウムの油性基剤に対する難溶性の問題を解決するため、プロピレングリコールなどの溶解補助剤を用いた油性軟膏（特開昭59-33211号公報参照）、ジクロフェナクナトリウムがアルコールによく溶けることを考慮し、一定のアルコールを用いたゲル製剤（特開昭59-76013号公報参照）、脂肪酸とカルボン酸ジアルキルエステルを用いた乳化製剤（特開昭64-13020号公報参照）等が知られている。

【0003】また、貼付製剤では、溶媒としてエタノール／水系を使った湿布剤、保湿溶解剤として炭素数3～4のアルキレングリコールを用いた水性湿布剤（特開昭61-60608号公報参照）、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体とクロタミトンとを含んで

なる貼付剤（特開平4-321624号公報参照）、脂肪酸エステル、アルコール類および水からなる基剤を用いた経皮投与剤（特開平6-321771号公報参照）、尿素やエデト酸ナトリウムを含んでなる製剤（特開平6-48939号公報参照）等が提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記の油性軟膏は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性は改善されるものの、経皮吸収性に関しては、必ずしも満足できるものではない。上記のゲル製剤は、薬物の投与量のコントロールが困難であり、また、衣類への付着等が懸念されるため、被覆帯を巻き付ける等の煩雑さがある。更に、アルコールを用いた製剤は、アルコールが揮散するとジクロフェナクナトリウムの結晶が析出し、また、長時間アルコールを皮膚と接触させた場合には皮膚刺激が発生する問題がある。上記の乳化製剤は、上記のゲル製剤と同様薬物投与量のコントロールに難があり、また、衣類への付着等の問題もある。更に、乳化に使用する界面活性剤に関しても、その使用量や種類によっては皮膚刺激の発生が免れない。

【0005】上記の湿布剤は、エタノールを使用することにより、上記のゲル製剤と同じくジクロフェナクナトリウム結晶の析出や皮膚刺激の問題が懸念される。また、アルキレングリコールの使用では、経皮吸収性は必ずしも満足できるものではない。上記のスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体とクロタミトン含有貼付剤は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性は改善されるが、必ずしも満足できるものではない。上記の脂肪酸エステル、アルコール類及び水を用いた経皮投与製剤は、アルコール類を用いている関係上、皮膚に対する刺激が発生する懸念がある。その他の技術としては、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性の改善のため、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂肪酸を配合し、ナトリウムイオンをこれらの脂肪酸に捕捉させてジクロフェナクフリー体を生成させ、結果として経皮吸収を改善する試みがなされているが、この際同時に生成する脂肪酸ナトリウムにより、皮膚刺激が誘発される問題がある。

【0006】以上のごとく、ジクロフェナクナトリウムを含有する外用製剤においては、ジクロフェナクナトリウムを溶解させるための技術では、経皮吸収性を十分満足できるほどに改善されたものではなく、経皮吸収性を改善するために脂肪酸、アルコール等の添加物を添加した場合には皮膚刺激の問題が発生する。これらの問題を全て解決した、すなわち投与が簡便で、ジクロフェナクナトリウムを十分溶解し、皮膚からの吸収が良好であり、しかも皮膚刺激のない外用製剤の技術に関しては、いまだ開示がなされていない状況にある。従って、ジクロフェナクナトリウムを効率よく経皮吸収させ、かつ皮膚刺

激等の問題を発生させることのない外用貼付剤の開発が望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上述の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付剤において、その粘着基剤に、炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸と共に、イソステアリン酸を配合することによって、該薬物の放出性を低下させることなく、皮膚刺激性が極めて少ない製剤を調製しうることを見だし本発明を完成した。

【0008】更に詳しくは、ジクロフェナクナトリウムをイソステアリン酸および炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸とクロタミトン、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピルなどの流動油性成分（オイルベース）に溶解（薬液）し、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（以下SISと略す）と粘着付与樹脂を溶解したものに混合し、シリコン処理したライナー上に塗工、乾燥後、柔軟な支持体を張り合わせた皮膚貼付用製剤が優れた粘着性と薬物放出性を有し、しかも皮膚刺激性が非常に少ないことを見だし本発明を完成するに至った。本発明を以下に詳述する。

【0009】本発明に用いるジクロフェナクナトリウムの配合量は膏体全量に対して、0.5～6重量%であり、好ましくは2～5重量%、より好ましくは2.5～4.5重量%である。ジクロフェナクナトリウム含量が0.5重量%未満では、薬物の放出量が少ないため、薬効の発現が期待できず、6重量%を越えると、薬物の製剤中への溶解が困難となり好ましくない。オイルベースの配合量は、膏体全量に対して8～30重量%であり、好ましくは10～25重量%、より好ましくは17～22重量%である。薬液の配合量が8重量%未満では、薬物の製剤よりの放出が十分行われず、薬効が期待できない。また、30重量%を越えた場合には製剤の物性、特に粘着力の低下が生じ、皮膚への長時間の貼着が困難となる。

【0010】オイルベースに用いる脂肪酸とクロタミトンやミリスチン酸イソプロピル等の流動油分の重量比は、1：2～2：1が好ましい。本発明に用いる炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸としては、カプリン酸、2-ウンデシレン酸、10-ウンデシレン酸、ウンデシル酸、トランス-2-ドデセン酸、2-ヘキシルデカン酸、リシノール酸、リノレン酸、オレイン酸、シス-6-オクタデセン酸、リノール酸、ペトロセリン酸（Petroselinic acid）等が挙げられ、好ましくはカプリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、特に好ましくはオレイン酸とリノレン酸である。製剤中に含有させるイソステアリン酸と炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸との混合比は8：2～4：6であり、好ましくは15：5～9：11、より好ましくは7：3～5：5である。イソステアリン酸が8

割を越えるとジクロフェナクナトリウムの溶解が困難となり、製剤よりの薬物の放出性に問題が生じるため、好ましくない。また、液状の脂肪酸が6割を越えると貼付時に皮膚刺激が発生し好ましくない。

【0011】イソステアリン酸と炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸との混合物の配合量は、膏体全量に対して2～15重量%であることが好ましく、より好ましくは3～10重量%である。2重量%未満では、薬物の製剤よりの放出が十分行われず、15重量%を越えると、製剤の粘着力低下が起こり、好ましくない。また、炭素数が10未満の脂肪酸を使用した場合には、薬物の皮膚透過性が著しく低下し、更には製剤の付着力の低下も発生し、長時間皮膚に付着させることが困難となるため、使用することは好ましくない。一方、炭素数が18を越える脂肪酸を使用した場合、常温で固体である場合にはジクロフェナクナトリウムを溶解させることが困難であり、従って皮膚透過性の低下を招く。常温で液体の場合は、炭素鎖中に不飽和結合を多く含んでおり、非常に酸化を受けやすく、そして変質を起こしやすい。従って炭素数18を越える脂肪酸の使用も好ましくない。

【0012】本発明に用いる粘着付与樹脂としては、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、石油系樹脂、フェノール系樹脂、キシレン系樹脂等が使用できる。本発明に用いる粘着付与樹脂剤の配合量は25～50重量%であり、好ましくは30～45重量%、より好ましくは35～40重量%である。配合量が25重量%未満では粘着力が低下するため好ましくなく、50重量%を越えると膏体が硬くなり、凝集力が低下する等の問題が起こり、好ましくない。本発明に用いるSISの配合量は30～50重量%であることが好ましく、より好ましくは35～45重量%である。配合量が30重量%未満では、ノリ残り、凝集力低下等が発生し、50重量%を越えると製剤の粘着力が低下するため、好ましくない。

【0013】粘着剤の製造時および保存期間中の安定化のために酸化防止剤を加えることは好ましい。ペンタエリスリチル・テトラキス〔3-（3，5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル）〕プロピオネート、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン等が使用でき、その配合量は膏体全量に対して0.1～2重量%である。酸化防止剤の配合量が0.1重量%未満では、十分な酸化防止力が期待できないため、好ましくない。また、配合量が2重量%を越えた場合には、ジクロフェナクナトリウムの結晶析出を起こし、皮膚透過性の低下を招くため、好ましくない。本発明の貼付剤は、所望により、流動パラフィン、ワセリン等の油脂類、ポリブテン、ポリイソブチレン、ポリイソブレン等の液状ゴム類等の軟化剤や1-メントール、d1-カンフル等の着香料を配合することができる。

【0014】本発明の貼付剤は、例えば下記のような方

法で製造される。ジクロフェナクナトリウムをクロタミトンやミリスチン酸イソプロピルなどの流動油およびイソステアリン酸とオレイン酸などの炭素数10～18の常温で液状の脂肪酸の混合物に加温溶解（約70℃）させる。別にトルエンなどでS I Sの40%溶液を調製し、脂環族飽和炭化水素石油樹脂（粘着付与樹脂）および酸化防止剤を加え溶解させる。この粘着剤溶液にオイルベースを添加し、攪拌混合させ、既知の方法でライナー上に塗工し、溶媒を乾燥除去した後、基布と貼り合わせて所望の大きさに裁断して製品とする。乾燥後の膏体の塗工量は30～200 g/m²、好ましくは50～100 g/m²である。また、粘着剤のS I S、粘着付与樹脂および酸化防止剤は加熱溶解（約120～160℃）し、オイルベースを添加混合し、既知の方法でライ

ナー上に塗工、基布と貼り合わせて製品とするホットメルト法によっても製造することができる。

【0015】本発明に使用される基布は、長時間貼付しても剥れにくくするために伸縮性に富んだ素材が望ましく、代表的なものとしてはポリエステル製の織布、不織布などが使用できる。以下に実施例を示し、本発明につき更に詳述するが、本発明は下記実施例に限定されるものではなく、前、後記の趣旨に徴して適宜設計変更することは全て本発明の技術的範囲に属するものである。

【0016】

【実施例】下記処方で粘着剤膏体を試作した。塗工量はジクロフェナクナトリウムの量が0.4 mg/cm²になるように調製した。

【表1】

組成	実施例1 (本発明)	実施例2 (本発明)	実施例3 (本発明)	実施例4 (本発明)
-	-	-	-	-
ジクロフェナクナトリウム	4	4	4	4
イソステアリン酸	4	4	4	4
カプリン酸				4
オレイン酸	4			
リノール酸		4		
リノレン酸			4	
クロタミトン	2	2	2	2
セバシン酸ジエチル	3	3	3	3
ミリスチン酸イソプロピル	3	3	3	3
S I S	38	38	38	38
脂環式飽和炭化水素 石油樹脂(P115)	38	38	38	38
液状ゴム(LIR-50)	3	3	3	3
ジブチルヒドロキシトルエン	1	1	1	1

【0017】

【表2】

組成	実施例5 (本発明)	実施例6 (本発明)	実施例7 (本発明)	実施例8 (本発明)
-	-	-	-	-
ジクロフェナクナトリウム	5	4	2	4
イソステアリン酸	5	4	3	4
オレイン酸	5	4	3	4
クロタミトン	2	2	2	6
セバシン酸ジエチル	4	4	3	5
ミリスチン酸イソプロピル	4	4	3	5
S I S	34	36	40	40
脂環族飽和炭化水素 石油樹脂(P115)	34	36	40	27
液状ゴム(LIR-50)	6	5	3	3
ジブチルヒドロキシトルエン	1	1	1	2

【0018】

【表3】

組成	実施例9	実施例10	実施例11
----	------	-------	-------

	(本発明)	(本発明)	(本発明)
ジクロフェナクナトリウム	0.5	1	3
イソステアリン酸	2	8	3
オレイン酸		2	3
リノール酸	3		
クロタミトン	1	2	2
セバシン酸ジエチル	1	3	3
ミリスチン酸イソプロピル	0.5	3	3
S I S	36	47	45
脂環族飽和炭化水素	50	30	36
石油樹脂(P115)			
液状ゴム(LIR-50)	5.8	3	
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2	1	1
1-メントール			1

【0019】

【表4】

組成	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
ジクロフェナクナトリウム	4	4	4	4	4
イソステアリン酸				4	
プロピオン酸				4	
カプリン酸					8
オレイン酸	8				
リノール酸		8			
リノレン酸			8		
クロタミトン	2	2	2	2	2
セバシン酸ジエチル	3	3	3	3	3
ミリスチン酸イソプロピル	3	3	3	3	3
S I S	38	38	38	38	38
脂環式飽和炭化水素	38	38	38	38	38
石油樹脂(P115)					
液状ゴム(LIR-50)	3	3	3	3	3
ジブチルヒドロキシトルエン	1	1	1	1	1

【0020】試験例

①インビトロ皮膚透過性試験

Wistar系ラット（雄性、6週）の腹部をバリカンとシェーバーで除毛した後、皮膚を摘出し、フランツ型拡散セルにセットし、各試験薬剤を貼付した。レセプター液は生理食塩水を使用し、セルのジャケットには約37℃の温水を循環させた。以後経時的にサンプリングし、皮膚を透過してくるジクロフェナクナトリウム量をHPLCにて定量した。

②皮膚刺激性試験

被験者10～20名に上記試験薬剤を背中に24時間貼付し、剥離1時間、24時間、48時間後の皮膚症状を下記の判定基準により、目視判定し、最も悪い症状のスコアを求め、次式により各薬剤の刺激指数を計算した。

【0021】

【表5】

パッチテスト基準

判定基準	スコア
反応なし	0
軽い紅斑	0.5

紅斑	1.0
紅斑+浮腫	2.0
紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水泡	3.0
大水疱	4.0

$$\text{刺激指数} = [\text{被験者の総スコア}] / [\text{被験者数}] \times 100$$

【0022】試験結果

皮膚透過量を下表6に示した。

①インビトロ皮膚透過性試験

表6

ラット皮膚透過性試験結果

各試験薬剤の24時間後のジクロフェナクナトリウムの

【表6】

実施例	透過量(mcg/cell)	比較例	透過量(mcg/cell)
1	53.6	1	53.3
2	58.4	2	52.5
3	52.1	3	51.9
4	51.0	4	6.6
		5	50.5

②皮膚刺激性試験

果

各試験薬剤の刺激指数を下表7に示した。

【表7】

表7

ヒト皮膚一次刺激性試験結

実施例	刺激指数	比較例	刺激指数
1	6	1	140
2	13	2	180
3	0	3	100
4	8	5	90

上記①および②の試験結果から明らかなとおり、本発明のジクロフェナクナトリウムの油性外用貼付製剤は、比較例に比べ、該薬物放出性において遜色なく、皮膚刺激性において、はるかに低い製剤である。

【0023】

【発明の効果】本発明は、イソステアリン酸と炭素数1

0～18の常温で液状の脂肪酸を同時に含有させることにより、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収を常温で液状の脂肪酸を単独で使用した場合と比べて低下させることなく、皮膚に対する刺激のほとんどない製剤となすことができる効果を有する。